

[9] ピペラジン

本物質は、第4次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ピペラジン

(別の呼称：ジエチレンジアミン、ヘキサヒドロピラジン)

CAS 番号：110-85-0

化審法官報公示整理番号：5-953

化管法政令番号：1-341

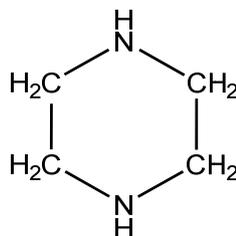
RTECS 番号：TK7800000

分子式：C₄H₁₀N₂

分子量：86.14

換算係数：1 ppm = 3.52 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である¹⁾。

融点	111°C ²⁾ 、106°C ^{3),4)}
沸点	148.63°C (760mmHg) ²⁾ 、146°C (760mmHg) ^{3),4)} 、 147.7°C (760mmHg) ⁵⁾
密度	1.1g/cm ³ ⁶⁾
蒸気圧	0.160 mmHg (=21.3Pa) (20°C) ⁴⁾ 、 0.33 mmHg (=44Pa) (24.2°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.50 (pH=13.0) ⁷⁾ 、-1.50 ⁴⁾ 、-1.24 (25°C) ⁵⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =9.73 (25°C) ²⁾ 、pKa ₂ =5.33 (25°C) ²⁾ 、4.19 ³⁾ 、 9.73 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.5 × 10 ⁵ mg/L (20°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 1.4%、TOC 1.0%、GC 2.8%

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁹⁾

分解率：酸素消費量 65 %、DOC 39.3 %、CO₂ 発生量 70.2 %
 (試験期間：4 週間、被験物質濃度：51.8 mg/L、活性汚泥濃度：27.9 mg/L) ⁵⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $170 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰⁾ により計算)

半減期：0.38 ~ 3.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定¹¹⁾し計算)

加水分解性

加水分解を受ける基を持たないため、環境中で加水分解されない¹²⁾

生物濃縮性 (濃縮性が無いまたは低いと判断される物質¹³⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

< 0.3 ~ (0.9) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：1 mg/L)¹⁴⁾

< 3.9 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：0.1 mg/L)¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：21 (KOCWIN¹⁵⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a)}	3,204 ^{b)}	2,860 ^{b)}	2,286 ^{b)}	1,000 ^{c)}	2,000 ^{c)}
平成 (年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 ^{c)}				

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す。

c) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の動物医薬品としての販売量（原末換算）の推移を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 動物医薬品の販売量（原末換算）の推移

平成（年）	19	20	21	22	23
販売量（原末換算）(kg) ^{a)}	1,732	1,692	1,836	1,337	176
平成（年）	24	25	26	27	28
販売量（原末換算）(kg) ^{a)}	193	167	159	164	165

注：a) ピペラジン塩の販売量をピペラジンに換算した値の合計値。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.3 に示す¹⁸⁾。

表 1.3 製造（出荷）及び輸入量

平成（年度）	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	— ^{b)}	1,000 ～ 10,000 未満	1,000 ～ 10,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) 公表されていない。

本物質の生産量の推移を表 1.4 に示す¹⁸⁾。

表 1.4 生産量の推移

平成（年）	19	20	21	22	23
生産量(t) ^{a)}	700	700	700	700	700
平成（年）	24	25	26	27	28
生産量(t) ^{a)}	700	700	700	700	700

注：a) 推定値

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である²⁰⁾。

② 用途

本物質は、主に医薬品の原料やエポキシ樹脂硬化剤として使われている¹⁾。その他、かい虫やぎょう虫の駆除薬の原料、アンチモンや金などの検出試薬、ウレタンの合成触媒などに使われている¹⁾。

我が国では、ピペラジンを用いた動物用医薬品は、ピペラジンのクエン酸塩、リン酸塩及びアジピン酸塩が犬、猫、鶏の寄生虫駆除剤として登録されている²¹⁾。

第 17 改正日本薬局方には、ピペラジンのアジピン酸塩、リン酸塩水和物が収載されている²²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：341）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：438）に指定されていた。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成28年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2), 3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 28 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	560	1,423	0	0	2,901	13,042	2,451	-	-	-	1,983	2,451	4,434

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							2,451				届出	届出外	
							(100%)				45%	55%	
電気機械器具製造業	0	1,177	0	0	1,800	1,500							
		(82.7%)			(62.0%)	(11.5%)							
原油・天然ガス鉱業	300	0	0	0	0	0							
	(53.6%)												
化学工業	60	150	0	0	1	7,022							
	(10.7%)	(10.5%)			(0.04%)	(53.8%)							
倉庫業	200	0	0	0	0	0							
	(35.7%)												
医薬品製造業	0	73	0	0	0	890							
		(5.1%)				(6.8%)							
窯業・土石製品製造業	0	23	0	0	0	130							
		(1.6%)				(1.0%)							
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	3,500							
						(26.8%)							
金属製品製造業	0	0	0	0	1,100	0							
					(37.9%)								

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約4.4 tとなり、そのうち届出排出量は約2.0 tで全体の45%であった。届出排出量のうち0.56 tが大気へ、約1.4 tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約2.9 t、廃棄物への移動量が約13 tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は、原油・天然ガス鉱業（54%）、倉庫業（36%）であり、公共用水域への排出が多い業種は電気機械器具製造業（83%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	560
水域	3,874
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 28 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった福岡県（大気への排出量 0.002 t、公共用水域への排出量 1.5 t）、大気への排出量が最大であった新潟県（大気への排出量 0.3 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	福岡県	新潟県	福岡県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	98.6	98.4	98.6
土壌	0.1	0.3	0.1
底質	1.3	1.3	1.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.004</u> <30	<0.004 <30	<0.004 <30	<u>0.022</u> <30	0.004 30	2/21 0/4	全国 新潟県、 神奈川県、 大阪府	2008 1986	5) 6)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・海水 μg/L	<0.004 <30	0.0055 <30	<0.004 <30	0.023 <30	0.004 30	2/10 0/6	全国 全国	2008 1986	5) 6)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	0.033	0.03	1/3	新潟県、 大阪府	1986	6)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/5	大阪府、 岡山県、 新潟県	1986	6)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の
人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15
m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.004 μg/L 未満程度(2008)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00016 μg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	最 大 値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった
水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水		データは得られなかった データは得られなかった 0.022 μg/L 程度(2008)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00088 μg/kg/day 程度
食 物		データは得られなかった	データは得られなかった
土 壤		データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。一方、化管法に基づく平成28年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤ 0.00016	0.00088
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 不等号(<)を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

一方、化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 8.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ となり、経口曝露量を算出すると 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

濃縮性が無いまたは低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.022 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.023 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 8.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁸⁾の

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値（98.0%）²⁾をそのまま採用した。

平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 200 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.022 µg/L 程度(2008)
海 水	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.023 µg/L 程度(2008)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ブタに ^{14}C でラベルした本物質の二塩酸塩 300 mg/kg を単回経口投与した結果、血漿中の放射活性は 1 時間後にピークに達し、その後速やかに血中から消失した。7 日間で投与した放射活性の 56% が尿中に、16% が糞中に排泄されたが、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。7 日後の放射活性の体内残留は腎臓、肝臓で高かったが、腎臓では 12 時間後の体内残留の値の 3% とわずかであったのに対し、肝臓、骨格筋、脂肪、皮膚からの排泄は遅く、12 時間後の値のそれぞれ 10、11、24、25% であった。0~24 時間の尿中放射活性の 82~83% が本物質であったが、144~168 時間の尿中では本物質は 50~60% へと減少し、代謝物（未同定）の割合が増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は検出されなかった¹⁾。

ヒトではボランティア 10 人にそれぞれ本物質のクエン酸塩、リン酸塩、アジピン酸塩 3 g（六水和物として）を単回経口投与し、24 時間の本物質の尿中排泄を調べた結果、投与した塩による有意差はなかったが、大きな個体差がみられ、尿中排泄は投与量の数% から約 30% の範囲内であった²⁾。

また、ボランティア 4 人に本物質のクエン酸塩 3.5 g（六水和物として）を単回経口投与して 24 時間の本物質の尿中排泄を調べる試験を 2 回繰り返した結果、排泄速度のピークは 2~6 時間後にみられ、3 人が投与量の 59~75% を排泄したが、他の 1 人は 2 回とも 15% とわずかであり、9 時間以降の排泄がみられなかった³⁾。

ボランティア 4 人に平均 0.29 mg/m^3 の本物質を 8 時間吸入曝露させた結果、48 時間で 0.37 mg の本物質が尿中に排泄された。曝露終了までの 5 時間における排泄量は $24 \text{ }\mu\text{g/hr}$ であったが、25~40 時間の排泄量は $0.4\sim 2 \text{ }\mu\text{g/hr}$ と少なかった。なお、吸収率を 100% と仮定すると本物質の吸収量は約 1.1 mg となるため、48 時間で吸収量の 34% が尿中に排泄されたことになる⁴⁾。

職場の呼吸域における本物質の 12 時間加重平均濃度が $0.06\sim 1.7 \text{ mg/m}^3$ であった労働者 11 人の調査では、24 時間（うち 12 時間は労働時間）で $100\sim 4,700 \text{ }\mu\text{g}$ の本物質が尿中に排泄された。最も高濃度の排泄は曝露終了時頃にみられ、曝露終了から 12 時間後も尿中排泄は続いており、本物質の気中濃度と尿中濃度には有意な関連があった。また、本物質は *in vitro* で急速にニトロ化されて *N*-モノニトロソピペラジン (MNPZ) となり、MNPZ は発がん物質の *N,N'*-ジニトロソピペラジン (DNPZ) へと変化することが知られているため、それらの尿中濃度も測定した。その結果、24 時間で MNPZ は 5 人の尿中に $0.3\sim 4.7 \text{ }\mu\text{g}$ 、4 人の尿中に $0.2 \text{ }\mu\text{g}$ 以下、2 人の尿中で不検出であり、DNPZ は全員で不検出であった⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

【ピペラジン】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,900 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	5.66 mL/kg
マウス	経口	LD ₅₀	600 mg/kg
マウス	経口	LDLo	2,400 mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	5,400 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	16 mL/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	4,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

【ピペラジン六水和物】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo	500 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	11,200 mg/kg

【ピペラジンアジピン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	7,900 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	8,000 mg/kg

【ピペラジン二塩酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4,900 mg/kg

【ピペラジクエン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	11,200 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	8,500 mg/kg
マウス	経口	LDLo	8,500 mg/kg

【ピペラジンリン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	20,000 mg/kg

本物質は腐食性を示す。吸入すると灼熱感、咳、咽頭痛、息切れ、息苦しさ、喘鳴を生じ、肺水腫を起こすことがある。経口摂取すると灼熱感、腹痛、吐気、嘔吐、頭痛、脱力感、痙攣、ショック又は虚脱を生じ、多量を経口摂取すると機能障害を生じることがある。眼に入ると発赤、痛み、重度の熱傷、皮膚に付くと皮膚熱傷、痛み、水疱を生じる⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、本物質の六水和物を用いて 0、150 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で死亡はなく、一般状態や体重への影響もなかった。なお、150 mg/kg/day 群の肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺、血清で脂肪含量の減少がみられたが、屠殺の 2 日前に実施したブドウ糖負荷試験の成績に差はなく、グリコーゲン含量も同程度であった⁸⁾。

イ) BDH ラット雌 14~15 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day の本物質アジピン酸塩（本物質として 0、111 mg/kg/day）を餌に添加して 8 週間投与した結果、アジピン酸塩 300 mg/kg/day 群で死亡はなく、一般状態や体重、剖検や病理組織学的検査にも影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL をアジピン酸塩 300 mg/kg/day（本物質として 111 mg/kg/day）以上とする。

ウ) ラット（系統不明）雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の無水物を 0、0.1、0.3、1%の濃度（0、50、150、500 mg/kg/day）で餌に添加して 90 日間投与した結果、1%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、1%群の雌雄の肝臓でび慢性混濁腫脹及び巣状壊死を伴う退行性変化、腎臓で線維性及び退行性変化がみられた。0.3%群でも、やや軽度ではあったが、同様の病理学的変化がみられた。一方、本物質の二塩酸塩を 0、0.183、0.55、1.83%の濃度（本物質として 0、45、140、450 mg/kg/day）で餌に添加して 90 日間投与した結果、いずれの群にも投与に関連した影響はみられなかった¹⁰⁾。これらの試験では、投与した本物質の化学形態によって結果が大きく異なったが、無水物の経口曝露は一般環境中ではあり得ないことから、本物質の二塩酸塩を投与した試験結果から、NOAEL を 1.83%（450 mg/kg/day）以上とする。

エ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0092、0.0369、0.14768%の濃度（0、3、12、50 mg/kg/day）で餌に添加して 13 週間投与する計画の試験では、最高用量群でも影響がみられなかったことから、6 週から 0.14768%を 0.3692%（122 mg/kg/day）に増量して試験を継続した。その結果、いずれの群にも死亡はなく、一般状態や体重、剖検、臓器重量や病理組織学的検査にも影響はなかった。なお、0.0092%以上の群の雄では 4 週後の血清 AST が有意に高かったが、これは対照群の AST が低下したことによって生じた有意差であった¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 0.14768 → 0.3692%群となるが、0.3692%の投与は全期間でなかったことから、NOAEL を 0.14768%（50 mg/kg/day、本物質として 25 mg/kg/day）以上とする。

オ) 本物質及びその塩は γ -アミノ酪酸（GABA）様物質として、寄生線虫類に可逆性の弛緩性麻痺を引き起こし、麻痺した線虫類は通常宿主の蠕動運動により腸管内腔から排出されることから、獣医学分野では駆虫薬として広範に使用されており、アジピン酸塩やクエン酸塩、リン酸塩、六水和物、二塩酸塩などの形態で使用されている。本物質の推奨用量はブタ、ウシ、ウマで 110 mg/kg、イヌ、ネコで 45~65 mg/kg である。これらの動物では、1~10 回の投与で副作用も報告されており、ネコでは運動失調、筋力低下、頭頸部の企図振戦、重度のてんかん様発作、知覚過敏、強直性痙縮、瞳孔光反射の遅延、傾眠、イヌでは運動失調、筋力低下、知覚過敏、まれなミオクロヌス（頭頸部を伸ばすなど）がみられ、下痢や嘔吐はネコやイヌ、ウマ、ウシ、鶏で報告されている¹²⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 24 匹を 1 群とし、本物質のリン酸塩 0、250、1,000、5,000 mg/kg/day

(本物質として 0、105、420、2,100 mg/kg/day) を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、5,000 mg/kg/day 群で過度の流産、嗜眠、体重増加の抑制を認め、5,000 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低かったが、着床前及び着床後の胚損失、同腹仔数、性比に影響はなく、奇形の発生もなかった¹³⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 1,000 mg/kg/day (本物質として 420 mg/kg/day) とする。

イ) New Zealand White ウサギ 16 匹を 1 群とし、本物質のリン酸塩 0、100、225、500 mg/kg/day (本物質として 0、42、94、210 mg/kg/day) を妊娠 8 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群で過度の流産、神経過敏、体重減少がみられ、2 匹が瀕死となって屠殺し、1 匹が流産した。屠殺した 2 匹では、胃及び十二指腸の粘膜のびらんを含む腸尾異常がみられた。225 mg/kg/day 群でも一過性の体重増加の抑制がみられ、1 匹が流産した。500 mg/kg/day 群では着床後胚損失率が高く、全胚吸収が 4 匹でみられた。胎仔では 500 mg/kg/day 群の体重は低く、後肢の骨化遅延、口蓋裂、臍ヘルニアの発生率に有意な増加を認めた¹⁴⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 100 mg/kg/day (本物質として 42 mg/kg/day)、胎仔で 225 mg/kg/day (本物質として 94 mg/kg/day) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 32 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.5、1.2、2.5% の濃度 (本物質として 0、125、300、625 mg/kg/day) で餌に添加して投与した 2 世代繁殖試験の結果、2.5% 群の雌 (F₀) が 1 匹死亡した。1.2% 以上の群の F₀ 雄及び F₁ 雌雄、2.5% 群の F₀ 雌で体重増加の有意な抑制を認め、1.2% 以上の群の F₀ 雌及び F₁ 雌で同腹仔数は有意に少なく、F₁ 雌では着床数も有意に少なかった。仔 (F₂) の出生時体重は 2.5% 群の F₁ 雌で有意に低かった。F₁ では反射機能検査に異常はなかったが、1.2% 以上の群の雄で包皮分離日、2.5% 群の雌で膻開口日に有意な遅延がみられた¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を 0.5% (125 mg/kg/day) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 1890 年代には、本物質が尿酸の溶解性を増加させ、尿酸排泄を促すとした誤った学説に基づき、本物質が痛風や尿路結石症、リウマチの治療に広範に使用されていた。投与量は 0.5~10 g/day の範囲にあり、1 g/day では 30~150 日間、1~2 g/day では 60 日間、3 g/day では 15 日間、6 g/day では 6 日間といった投与期間であり、服用報告した多くの論文が副作用はなかったとしていた。しかし、じん麻疹や頭痛、嘔吐、下痢、振戦、協調運動障害、筋力低下などの副作用も報告されており、高齢の患者や衰弱した患者に大量投与した場合に多かった¹⁶⁾。

イ) 1950 年代に入り、本物質及びその塩類がヒトのぎょう虫症に効果があると報告されるようになると、本物質のクエン酸塩を含有したシロップが商品化されるようになり、小児では体重に応じて本物質の六水和物として 35~75 mg/kg/day、成人では 50~75 mg/kg/day を 1 日数回に分け、1 週間の休薬期間を挟んで前後各 1 週間投与されることが多く、効果的で安全な処方とされ、この用量を守れば、時折じん麻疹がみられた以外には、ほとんど副作用

はなかった。一方、吐気や嘔吐、眩暈、粗大振戦、協調運動障害、視覚障害、記憶障害などの副作用を認めた報告があったが、それらの多くは茶匙でのシロップ計量時のミスによる過剰投与が原因と考えられ、腎炎によって本物質の排泄能が低下していたことが原因と考えられる患者もあった¹⁶⁾。その後も過剰投与による可逆性（一過性）の神経症状の症例が多く報告されており^{17~24)}、現在でもみられた²⁵⁾。なお、第十七改正日本薬局方解説書では、回虫の駆除目的で、本物質の六水和物として1日3.0~4.0 gを1~2回に分けて、1~2日間空腹時に投与することとし、頭痛や眩暈、痙攣、傾眠、協調運動障害、視覚障害、錯覚、嘔吐・腹痛などの消化器症状、発熱、じん麻疹などに注意が必要とされている²⁶⁾。

ウ) 本物質の六水和物の25%水溶液をボランティア12人の皮膚に48時間塗布した結果、10人に紅斑から顕著な小胞形成までの一次刺激反応がみられた。しかし、他メーカーの六水和物を用いた場合は4人にしか刺激作用がみられず、メーカー間で有意な差がみられた。また、本物質の感作所見がなかった8人に0.1、1、5、25%を48時間塗布した結果、5%以下では反応はみられなかった。感作所見のあった4人では、3人が1%以下、1人が0.1%で反応がみられなかった²⁷⁾。

エ) エチレンジアミンに感作した労働者50人を対象にしたパッチテストでは、5人が5%の本物質溶液に陽性反応を示した²⁸⁾。

オ) スウェーデンの化学工場で本物質及びその他の化学物質を取り扱っていた労働者131人、退職者400人を対象とした時間断面調査では、労働者の15人、退職者の18人の喘息が化学物質の職業曝露によるものと判断され、33人中29人が本物質、他の3人がエチレンジアミン、1人が2-メチル-3,5-ジニトロベンズアミドにより誘発されたものと考えられた。15人中9人は初回曝露から1年未満で喘息を発症しており、他の2人は9~13年後に喘息を発症していた。また、33人中12人は過熱した本物質の無水物を冷却してフレーク状にする工程に従事して喘息発作を発生していた。感作へ誘導する本物質の時間加重平均（TWA）濃度の平均は1.2 mg/m³で、最高曝露は清掃作業の約100 mg/m³であった。TWAが0.3 mg/m³の本物質六水和物のフレーク製造工程では、感作された労働者は喘息発作を誘発するかもしれないが、感作への誘導はなかった²⁹⁾。

このため、同工場で1942年から1979年の間に1日以上雇用された男性労働者690人のうち、1980年1月時点で生存し、スウェーデンに在住していた610人に対して質問票調査を実施した。その結果、602人から回答が得られ、喘息を示唆する職業性の気道症状の発生頻度と本物質曝露に強い関連性がみられ、本物質曝露と慢性気管支炎にも関連がみられた³⁰⁾。また、本物質を曝露して喘息を発症した労働者2人の血清で本物質に対するIgE抗体を認めた³¹⁾。そこで、過去1年間に本物質を曝露した労働者72人について検査した結果、5人（7%）に本物質に対するIgE抗体がみられ、うち4人が本物質による喘息を経験していた。7%という出現頻度は呼吸器感作性物質のトルエンジイソシアネートで5%、テトラクロロフタル酸無水物で8%という報告と一致するものであった³²⁾。

カ) 上記スウェーデンの化学工場で1942年から1979年の間に1ヶ月以上雇用され、1895年

以降生まれの男性労働者 664 人を対象にしたコホート調査では、全死亡の標準化死亡比 (SMR) は有意に高かったが、喘息や気管支炎、気腫などの非腫瘍性疾患の SMR に有意差はなかった³³⁾。

キ) 上記のように疫学研究で本物質の感作性が報告されていることから、日本産業衛生学会 (1998) は本物質を気道感作性物質の第 2 群 (人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質) に分類している³⁴⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが³⁵⁾、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178) で遺伝子突然変異を誘発した報告³⁶⁾もあった。

本物質のリン酸塩は S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌³⁷⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178)³⁸⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常³⁹⁾を誘発しなかった。本物質のアジピン酸塩、クエン酸塩は酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁰⁾。

in vivo 試験系では、本物質のリン酸塩は経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった⁴¹⁾。肝臓を部分切除した後に本物質を腹腔内投与したラットの肝臓で DNA 傷害を誘発しなかった⁴²⁾。本物質の二塩酸塩はネズミチフス菌とマウスを用いた宿主経路試験でも遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Swiss マウス雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、0.625%の濃度で本物質を餌に添加し、飲水に

は 0、0.1%の濃度で亜硝酸ナトリウム (NaNO₂) を添加して 28 週間投与した後に 12 週間飼育した結果、NaNO₂ 投与の 0.625%群で肺腺腫の発生率に有意な増加を認め、特に雄で顕著であった。しかし、通常の飲水を投与した 0.625%群や NaNO₂ のみの投与群では腫瘍の発生率に増加はみられなかった⁴⁴⁾。

また、A 系マウス雄 33~40 匹を 1 群とし、0.1%の NaNO₂ を含む飲水を投与しながら 0、0.069、0.208、0.625、1.875%の濃度で本物質を餌に添加して 25 週間投与した後に 13 週間飼育した結果、0.069%以上の本物質投与群で肺腺腫の発生率に用量に依存した有意な増加を認めた。しかし、1.875%の本物質のみ投与群や 0.1%の NaNO₂ のみ投与群では肺腺腫の発生率は未処置群と同程度であり、1.23%の硝酸ナトリウム (NaNO₃) を含む飲水を投与しながら 0、1.875%の本物質を同様に混餌投与した試験でも肺腺腫の発生率に有意な増加はなかった。また、A 系マウス雄 37~40 匹を 1 群とし、本物質を 0.625%の濃度で餌に添加し、NaNO₂ を 0、0.005、0.025、0.05、0.1、0.2%の濃度で飲水に添加して 20 週間投与した後に 10 週間飼育した試験でも、本物質と 0.025%以上の NaNO₂ を投与した群で肺腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、NaNO₂ のみの投与群や本物質のみの投与群では肺腺腫の発生率は未処置群と同程度であった⁴⁵⁾。

MRC ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で本物質を餌に添加して 75 週間投与し、その後は生涯にわたって飼育した結果、0.1%群で腫瘍の発生率に増加はみられなかった。また、同様にして餌に 0.025%の本物質、飲水に 0.05%の NaNO₂ を添加した群、餌に 0.1%の本物質、飲水に 0.2%の NaNO₂ を添加した群でも 75 週間投与し、生涯にわたって飼育したが、腫瘍の発生率に増加はみられなかった⁴⁶⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンの化学工場で 1942 年から 1979 年の間に 1 ヶ月以上雇用され、1895 年以降生まれの男性労働者 664 人を対象にしたコホート調査では、悪性リンパ腫又は骨髄腫の SMR 及び罹患率が有意に高く、15 年の潜伏期を考慮した解析では気管支がんの罹患率も有意に高かった。しかし、労働者は本物質以外にも、エチレンオキサイドやエピクロロヒドリン、ウレタン、ホルムアルデヒド、トルエンなどの化学物質にも曝露していたことから、特定の化学物質との関連は特定できなかった³³⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したイヌの試験から得られた NOAEL 25 mg/kg/day (最高用量で影響なし) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 2.5 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	2.5 mg/kg/day	イヌ	—
	公共用水域・淡水	0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			280,000

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 280,000 となる。しかし、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 780 となり、下水道への移動量を考慮した値 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を用いると MOE は 31 となって、参考値による MOE は 100 を下回る。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

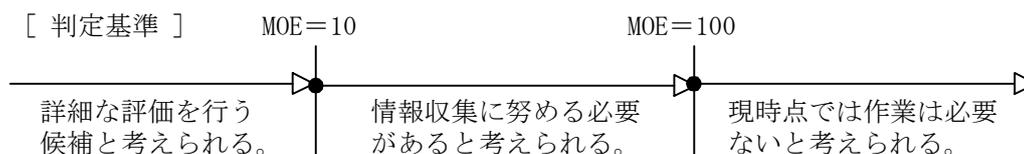
従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、まずは下水道への移動を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 8.3 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 28 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 0.076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 11,000 となる。このため、本物質の一般環境大気からの吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	34,200 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		132,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	>1,000,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	4)-1
甲殻類		○	12,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC IMM (仔虫)	21	E	C	5)-1
	○		<u>21,000</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2
		○	32,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
		○	50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-3
	○		106,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		>100,000 ^{*2}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
		○	>1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	3)-2018307
		○	>1,800,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)-4
その他			—	—	—	—	—	—	—	

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献1)に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験) により得られた値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類

環境省¹⁾は、OECDテストガイドラインNo.201 (1984) に準拠して、緑藻類*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、30.0、46.0、70.0、110、160、250 mg/L (公比1.5) であった。被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、<0.3 (対照区)、21.4、34.2、61.7、99.8、152、222 mg/Lであり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の83~106%及び48~98%であった。毒性値の算出には実測濃度が用いられた²⁾。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は132,000 µg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は34,200 µg/Lであった²⁾。

2) 甲殻類

欧州EUの試験方法 (EU Method C.2) に準拠して、オオミジンコ*Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP試験として実施された⁴⁾²⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、18、32、56、100、180、320 mg/L (公比1.8) であった。48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき21,000 µg/Lであった。

また、環境省¹⁾はOECDテストガイドライン No.211 (1997年提案) に準拠して、オオミジンコ*Daphnia magna*の繁殖試験を、GLP試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水、テフロンシートで水面被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.0、3.2、10.0、32.0、100 mg/L (公比3.2) であった。試験溶液の調製には、硬度250 mg/L (CaCO₃換算) のElendt M4培地³⁾が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.2 (対照区)、1.1、3.5、10.0、32.7、101 mg/Lであり、0、7、14日後の換水時及び1、8、15日後の換水前において、それぞれ設定濃度の90~120%及び80~130%であった。累積産仔数について阻害的な影響はなかったため、最高濃度区をLOEC、その下の濃度区をNOECとした。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する21日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき32,700 µg/Lとされた。

3) 魚類

環境省¹⁾はOECDテストガイドラインNo.203 (1992) に準拠して、メダカ*Oryzias latipes*の急性毒性試験を、GLP試験として実施した。試験は半止水式 (24時間毎換水、水面をテフロンシート

で被覆)で行われ、設定試験濃度は0(対照区)、100 mg/L(限度試験)であった。試験用水には、硬度73 mg/L(CaCO₃換算)の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度(0、24時間後の幾何平均値)は、<0.3(対照区)、102 mg/Lであり、試験開始時及び24時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の106%及び99%であった。被験物質曝露による50%以上の試験生物の死亡は見られず、96時間半数致死濃度(LC₅₀)は、設定濃度に基づき100,000 µg/L超とされた。

(2) 予測無影響濃度(PNEC)の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度(PNEC)を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	132,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	21,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3生物群(藻類、甲殻類及び魚類)について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値(甲殻類の21,000 µg/L)をアセスメント係数100で除することにより、急性毒性値に基づくPNEC値210 µg/Lが得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 NOEC(生長阻害)	34,200 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21日間 NOEC(繁殖阻害)	32,700 µg/L

アセスメント係数：100 [2生物群(藻類及び甲殻類)の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方(甲殻類の32,700 µg/L)をアセスメント係数100で除することにより、慢性毒性値に基づくPNEC値320 µg/Lが得られた。

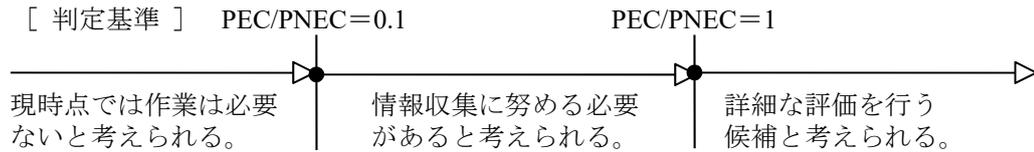
本物質のPNECとしては、甲殻類の急性毒性値から得られた210 µg/Lを採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC比
公共用水域・淡水	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.022 µg/L 程度(2008)	210 µg/L	0.0001
公共用水域・海水	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.023 µg/L 程度(2008)		0.0001

注：1) 水質中濃度の()内の数値は測定年度を示す
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域、海水域ともに $0.004 \mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で $0.022 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.023 \mu\text{g/L}$ 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.0001 となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $8.1 \mu\text{g/L}$ であり、この値と PNEC との比は 0.04 となる。

なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と下水道への移動量から推計した公共用水域への排出を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $200 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC との比は 0.95 であった。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源を踏まえた環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1386.
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic
Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers:203.
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Piperazine
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.12.05 現在).
- 6) Lewis, R.J.(1999): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 10th ed. Volumes 1-3 New
York, NY: John Wiley & Sons Inc.: 2972 [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2018.12.10 現在)].
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book:10.
- 8) ICSC(2003) : International Chemical Safety Cards.1032. PIPERAZINE (anhydrous).
- 9) ピペラジンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 12) (財)化学物質評価研究機構, (独) 製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質の初期リスク評
価書 No.19 ピペラジン. ((独)新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業).
- 13) 通産省公報(1979.12.25).
- 14) 濃縮度試験成績報告書 ピペラジン (試料 No.K-178) . 化審法データベース(J-CHECK).
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2018.05.15 現在).
- 17) 動物医薬品検査所 : 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2018.07.18 現在).
- 18) 経済産業省 (2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確
報値,(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.02 現
在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の
確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html,
2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19

- 年度実績) の確報値,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 19) 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品 ; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品.
- 20) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 21) 農林水産省動物医薬品検査所 : 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp, 2018.7.18 現在).
- 22) 厚生労働省(2016) : 第十七改正日本薬局方.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2017) : 平成27年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成28年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2019) : 平成30年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成20年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987) : 昭和61年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 経済産業省 (2017) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.3.1.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Morrison B. (1997): ¹⁴C-Piperazine. HCl: Pivotal absorption, distribution, metabolism and excretion study in the pig. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 2) Rogers EW. (1958): Excretion of piperazine salts in urine. Br Med J. 1: 136-137.

- 3) Hanna S, Tang A. (1973): Human urinary excretion of piperazine citrate from syrup formulations. *J Pharm Sci.* 62: 2024-2025.
- 4) Bellander T, Österdahl BG, Hagmar L. (1988): Excretion of *N*-mononitrosopiperazine after low level exposure to piperazine in air: effects of dietary nitrate and ascorbate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 93: 281-287.
- 5) Bellander T, Österdahl BG, Hagmar L, Skerfving S. (1988): Excretion of *N*-mononitrosopiperazine in urine in workers manufacturing piperazine. *Int Arch Occup Environ Health.* 60: 25-29.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1032. Piperazine.
- 8) Raj RK. (1973): Effect of 30-day feeding of piperazine on rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 17: 387-389.
- 9) Cross BG, David A, Vallance DK. (1954): Piperazine adipate: a new anthelmintic agent. II. Toxicological and pharmacological studies. *J Pharm Pharmacol.* 6: 711-717.
- 10) Lockwood DT. (1957). Results of dietary feeding of anhydrous piperazine and piperazine dihydrochloride to rats. (unpublished report). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 11) Rutter HA, Voelker RW. (1975): 13-week dietary toxicity study - dogs: piperazine dihydrochloride. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 12) Lovell RA. (1990): Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 20: 453-468.
- 13) Ridgway P. (1987): Piperazine phosphate. Rat teratology study. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 14) Ridgway P. (1987): Piperazine phosphate. Rabbit teratology study. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 15) Wood E, Brooks PN. (1994). Piperazine hydrochloride: Dietary two generation reproduction study in the rat. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 16) Brown HW, Chan KF, Hussey KL. (1956): Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. *J Am Med Assoc.* 161: 515-520.
- 17) Schuch P, Stephan U, Jacobi G. (1966): Neurotoxic side effects of piperazine. *Lancet.* 287:1218, 288:168.
- 18) Miller CG, Carpenter R. (1967): Neurotoxic side effects of piperazine. *Lancet.* 289: 895-896.
- 19) Sethi AS, Jain AM, Chawla V. (1968): Piperazine toxicity. Report of a case. *Indian J Pediatr.* 35: 237-238.
- 20) Parsons AC. (1971): Piperazine neurotoxicity: "worm wobble". *Br Med J.* 4: 792.
- 21) Solanki SV, Kothari UR, Oza JJ, Shukla ML. (1978): Cerebellar ataxia following piperazine therapy (report of a case). *Indian J Med Sci.* 32: 49-51.

- 22) Yohai D, Barnett SH. (1989): Absence and atonic seizures induced by piperazine. *Pediatr Neurol.* 5: 393-394.
- 23) Buemi M, Di Maria F, Molinaro M, Tripodi F, Aloisi C, Musolino R. (1995): Acute piperazine encephalopathy in a hemodialyzed patient. *Nephron.* 69: 487-488.
- 24) Shroff R, Houston B. (2002): Unusual cerebellar ataxia: "worm wobble" revisited. *Arch Dis Child.* 87: 333-334.
- 25) Abiramalatha T, Mehndiratta S, Rajeshwari K, Dubey AP. (2013): Piperazine citrate induced myoclonus in a child. *Indian J Pharmacol.* 45: 640.
- 26) 日本薬局方解説書編集委員会(2016): 第十七改正日本薬局方解説書 医薬品各条. C-4216-4223.
- 27) McCullagh SF. (1968): Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Br J Ind Med.* 25: 319-325.
- 28) Balato N, Cusano F, Lembo G, Ayala F. (1984): Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 11: 112-114.
- 29) Hagmar L, Bellander T, Bergöo B, Simonsson BG. (1982): Piperazine-induced occupational asthma. *J Occup Med.* 24: 193-197.
- 30) Hagmar L, Bellander T, Ranstam J, Skerfving S. (1984): Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am J Ind Med.* 6: 347-357.
- 31) Welinder H, Hagmar L, Gustavsson C. (1986): IgE antibodies against piperazine and N-methyl-piperazine in two asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 79: 259-262.
- 32) Hagmar L, Welinder H. (1986): Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical plant. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 81: 12-16.
- 33) Hagmar L, Bellander T, Englander V, Ranstam J, Attewell R, Skerfving S. (1986): Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *Scand J Work Environ Health.* 12: 545-551.
- 34) 日本産業衛生学会 (1998): 感作性物質の提案理由. *産衛誌.* 40: 181-186.
- 35) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl. 1): 3-142.
- 36) Conaway CC, Myhr BC, Rundell JO, Brusick DJ. (1982): Evaluation of morpholine, piperazine and analogues in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay. *Environ. Mut.* 390.
- 37) Marshall RR (1986). Report to Reckitt and Colman from Microtest Research Ltd. Heslington, York. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 38) Cole J, Arlett CF. (1976): Ethyl methanesulphonate mutagenesis with L5178Y mouse lymphoma cells: a comparison of ouabain, thioguanine and excess thymidine resistance. *Mutat Res.* 34: 507-525.
- 39) Allen JA, Brooker PC, Godfrey S. (1986): Analysis of metaphase chromosomes obtained from CHO cells cultured *in vitro* and treated with piperazine phosphate. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.

- 40) Hennig UG, Galindo-Prince OC, Cortinas de Nava C, Savage EA, von Borstel RC. (1987): A comparison of the genetic activity of pyrvinium pamoate with that of several other anthelmintic drugs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 187: 79-89.
- 41) Marshall RR.(1987). Report to Reckitt and Colman from Microtest Research Ltd. Heslington, York. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 42) Stewart BW, Farber E. (1973): Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines. *Cancer Res.* 33: 3209-3215.
- 43) Braun R, Schöneich J, Ziebarth D. (1977): *In vivo* formation of *N*-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.* 37: 4572-4579.
- 44) Greenblatt M, Mirvish S, So BT. (1971): Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J Natl Cancer Inst.* 46: 1029-1034.
- 45) Greenblatt M, Mirvish SS. (1973): Dose-response studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain A mice. *J Natl Cancer Inst.* 50: 119-124.
- 46) Garcia H, Lijinsky W. (1973): Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch.* 79: 141-144.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2003) : 平成 14 年度生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 3) その他
2018307 : 通商産業省 (1979): ピペラジン (試料 No. K-178) の濃縮度試験成績報告書
- 4) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Piperazine
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14941>, 2018.04.26 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria (1990)
2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates (1989)
3. Long-term toxicity to aquatic invertebrates (2002)
4. Short-term toxicity to fish (1989)
- 5) European Commission (2005): European Union Risk Assessment Report 3rd Priority List
Volume 56 Piperazine
1. Thomas, P.C., M.G.J. Geurts, I.C.M. Garttner-Arends and B. Kluskens (2002): Chronic Toxicity of Piperazine to *Daphnia magna* in a 21 Day Reproduction Test. CGS-ENV F02036 T02002 OD. CGS Environmental Chemistry, Chemicals Research, Arnhem, 32.